Maja Hempel

Friedreich-Ataxie

Maja Hempel

Steckbrief

Die Friedreich-Ataxie ist eine autosomal-rezessive neurologische Erkrankung, verursacht durch biallelische pathogene Varianten im *FXN*-Gen und charakterisiert durch progrediente Ataxie, Sprech- und Schluckstörung, gemischte periphere Polyneuropathie, Kardiomyopathie und weitere Symptome.

Aktuelles

- Verschiedene Therapieansätze befinden sich in der Studienphase, darunter der Einsatz von Antioxidanzien, Chelatkomplexen sowie Substanzen, die die Frataxin-Konzentration erhöhen sollen.

Synonyme

- Friedreichsche Ataxie
- FRDA
- Friedreich ataxia

Keywords

- Friedreich-Ataxie
- Ataxie
- *FXN*-Gen

Definition

Die Friedreich-Ataxie (FRDA) ist eine autosomal-rezessive neurologische Erkrankung, die sich zumeist zu Beginn des 2. Lebensjahrzehnts manifestiert und durch eine progrediente Ataxie, Sprech- und Schluckstörung, gemischte periphere Polyneuropathie, zunehmende Spastik mit sekundären Skelettanomalien, Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen charakterisiert ist. Seltener treten ein Diabetes mellitus, Hör- und Sehstörungen, Schlaf- und Miktionsstörungen auf. Verursacht wird die FRDA durch biallelische pathogene Varianten im *FXN*-Gen, zumeist Expansionen des GAA-Repeats im Intron 1 des *FXN*-Gens, seltener durch pathogene Sequenzvarianten.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 1:25000 bis 1:50000

Altersgipfel

- Manifestation i.d.R. vor dem 25. Lebensjahr, zumeist zwischen dem 10. und 15.

Lebensjahr

Geschlechtsverteilung

- ausgeglichen

Prädisponierende Faktoren

- Eltern Anlageträger für FRDA

Ätiologie und Pathogenese

- Expansion des GAA-Repeats in Intron 1 beider *FXN*-Genkopien >66 (biallelische Repeat-Expansion) oder
- Expansion des GAA-Repeats in Intron 1 eines der beiden *FXN*-Genkopien mit pathogener Sequenzvariante in der zweiten *FXN*-Genkopie (compound-heterozygote pathogene *FXN* *FXN*-Genvarianten) oder
- pathogene Sequenzvarianten auf beiden *FXN*-Genkopien (biallelische pathogene Sequenzvarianten)
- Biallelische pathogene Varianten im *FXN*-Gen führen zu einer Defizienz von Frataxin, dass u.a. an der Genese von mitochondrialen Enzymen und damit an der Aufrechterhaltung der mitochondrialen Funktion beteiligt ist. Zusätzlich fungiert Frataxin als Eisenspeichermolekül, Antioxidans und Tumorsuppressor.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- typische Friedreich-Ataxie: progressive Ataxie, Dysarthrie, Neuropathie und Herzbeteiligung mit Erstmanifestation im späten Kindes- und Jugendalter
- atypische Friedreich-Ataxie:
  - Late-Onset-FRDA: Erstmanifestation >25 Jahre, mildere Symptomausprägung und langsamere Progression
  - Very-Late-Onset-FRDA: Erstmanifestation >40 Jahre, mildere Symptomausprägung und langsamere Progression
  - FRDA mit erhaltenen Reflexen: mit späterer Manifestation, seltener Herzbeteiligung

Symptomatik

- Säuglings und Kleinkindalter: zumeist unauffällig
- Schulalter:
  - progrediente Gleichgewichtsstörungen beim Laufen, Ataxie, im Verlauf verwaschene Sprache, Erlöschen der Muskeleigenreflexe an den unteren Extremitäten, Verlust der Perzeption, des Vibrationsempfinden, Entwicklung einer gemischten Polyneuropathie, nachfolgend Muskelschwäche, Dysphagie, Spastik der unteren Extremitäten, Kontrakturen, Verlust der Gehfähigkeit, Skoliose, autonome Dysregulation
  - zusätzlich EKG-Auffälligkeiten (negative T-Welle, Erregungsüberleitungsstörung), hypertrophe im Verlauf dilatative Kardiomyopathie, Miktionsstörungen, Schlafstörungen, Diabetes mellitus, Atrophie der Nervi optici, Augenmotilitätsstörung, selten Hörstörung und kognitive Einschränkungen

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis biallelischer pathogener *FXN*-Genvarianten.

Anamnese

- zumeist unauffällige Geburt sowie Neonatal-, Säuglings- und Kleinkindzeit, unauffälliges Erreichen der Meilensteine der Entwicklung
- Gang, Balance, Stolpern, Feinmotorik, Belastbarkeit
- veränderte Sprache, Schluckstörungen
- Familienanamnese mit Frage nach neurologischen Erkrankungen, Gangproblemen, Herzproblemen

Körperliche Untersuchung

- aktuelle Maße, einschließlich Kopfumfang
- eingehende körperliche Untersuchung: Skoliose, Gelenkfehlstellungen
- detaillierte neurologische Untersuchung
- psychologische Einschätzung

Labor

- Nüchtern-BZ/BZ-Tagesprofil z.A. Diabetes mellitus

Genetische Analysen

Molekulargenetische Untersuchung

- mind. 2,0ml EDTA-Blut
- gezielte Untersuchung auf eine Expansion des GAA-Repeats im Intron 1 des *FXN*-Gens
- bei unauffälligem Befund oder Nachweis einer Expansion nur auf einem Allel Sequenzierung des *FXN*-Gens, sinnvollerweise im Rahmen einer Multigen-Panel-Analyse, die differenzialdiagnostisch in Frage kommende Gene einschließt

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- symptombezogen, z.B. bei Miktionsstörungen

Echokardiografie

- hypertrophe/dilatative Kardiomyopathie

Röntgen

- symptombezogen
- ggf. bei Skoliose, V.a. Osteopenie

MRT

- MRT des Gehirns zumeist erst bei fortgeschrittener Erkrankung auffällig mit Atrophie des Kleinhirns und des zervikalen Rückenmarks

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- Rhythmusstörungen

Ophthalmologische Untersuchung

- Visus, Optikusatrophie

HNO

- Hörstörung, Schluckstörung, Dysphonie

Schlaflabor

- Schlafapnoe

Urodynamische Untersuchung

- symptombezogen

- bei V.a. Miktionsstörung

Nervenleitgeschwindigkeit

- symptombezogen
- verlängerte NLG
- vermindertes sensorisches Potenzial
- gemischte axonale periphere Neuropathie

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 464.1

Tab. 464.1 Differenzialdiagnosen der Friedreich-Ataxie.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Charcot-Marie-Tooth 1	häufig	Gangstörung, keine Dysarthrie	Nachweis einer *CMT1*-assoziierten Genvariante
Charcot-Marie-Tooth 2	gelegentlich	keine Dysarthrie	Nachweis einer *CMT2*-assoziierten Genvariante
spinozerebelläre Ataxie mit axonaler Neuropathie	selten	Nystagmus	biallelische pathogene Varianten in *TDP1*
mitochondriale Erkrankung	gelegentlich	Muskelschwäche, verminderte Belastbarkeit, Laktatazidose, Signalalterationen im cMRT	Nachweis einer mit einer Mitochondriopathie assoziierten Erkrankung
Ataxie mit Vitamin-E-Defizienz	selten	deutlich reduzierte Vitamin-E-Konzentration im Plasma	biallelische pathogene *TTPA*-Varianten
Ataxie mit okulomotorischer Apraxie 1 und 2	selten	okulomotorische Apraxie, zerebelläre Atrophie	biallelische pathogene Varianten in *APTX* (AOA1) oder *SETX* (AOA2)

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Eine ursächliche Therapie steht nicht zur Verfügung.
- Die Therapie ist symptomorientiert und auf der Abmilderung der Krankheitsprogression und die Aufrechterhaltung der neurologischen Funktionen ausgerichtet.

Allgemeine Maßnahmen

- Versorgung mit Hilfsmitteln, Rehabilitation, Umstellung der Ernährung bei Dysphagie, Diät bei Diabetes mellitus, Unterstützung der Familie
- Meiden von Alkohol und Drogen, bestimmten Medikamenten

Konservative Therapie

- Physiotherapie, Logopädie, Psychotherapie

Pharmakotherapie

- Behandlung der Spastik mit Baclofen (intrathekal) oder Botulinum
- antiarrhythmische Therapie bei Herzrhythmusstörungen

- ggf. Therapie der Herzinsuffizienz

Interventionelle Therapie

Sondenernährung

- nasogastrale Sonde, Gastrostoma

High-Flow-Beatmung

- zur Nacht bei obstruktiver Schlafapnoe

Blasenkatheter

- bei Miktionsstörung

Implantation eines Herzschrittmachers

- bei schwerwiegenden, medikamentös nicht behandelbaren Herzrhythmusstörungen

Operative Therapie

- ggf. operative Korrektur der Skoliose, Kontrakturen

Nachsorge

- s. Tab. 464.2

Tab. 464.2 Nachsorge bei Friedreich-Ataxie.

Kontrolluntersuchung	Zeitpunkt	Fragestellung
neurologische Untersuchung	mind. jährlich	Erhebung des aktuellen Status, Therapieanpassung, Hilfsmittelversorgung
EKG	mind. jährlich	Herzrhythmusstörungen, ggf. Therapieanpassung
Hörtestung	2–3× jährlich	Hörvermögen, ggf. Hörmittelversorgung
Nüchternblutzucker-Bestimmung	mind. jährlich	Diabetes mellitus, ggf. Therapieeinleitung
Schlaflabor	bei V.a. Schlafapnoe	Schlafapnoe, ggf. Therapieeinleitung

Verlauf und Prognose

- progredienter Verlauf
- im Mittel Rollstuhlpflichtigkeit 10 Jahre nach Erstmanifestation
- verkürzte Lebenserwartung (mittleres Versterben mit etwa 35 Jahren)

Prävention

- Eine primäre Prävention ist aktuell nicht möglich, die sekundäre Prävention erfolgt mit den o.a. Maßnahmen.

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., Hrsg. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1998
- [2] European Reference Network for Neurological Diseases (ERN-RND). Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreichs's ataxia (November 2014). Im Internet: www.ern-rnd.eu/wp-content/uploads/2019/10/ERN-RND-Affirmed-FA-Guidelines_Final.pdf; Stand: 26.10.2023

Wichtige Internetadressen

- Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft: www.ataxie.de/seite/465624/friedreichsche-ataxie-frda-fa-friedreich-krankheit.html; Stand: 26.10.2023

Quelle:

Hempel M. Friedreich-Ataxie. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/12JI44TC